

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Masalah

Diabetes merupakan gangguan metabolik dari karbohidrat dimana glukosa tidak dapat digunakan sehingga terjadi hiperglikemia. Penyakit ini disebabkan karena gangguan pada sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Kira-kira lebih dari 100 juta orang dari populasi di dunia mengalami penyakit ini (Shimpi *et al.*, 2009).

Diabetes diklasifikasikan menjadi tiga yaitu tipe I, II dan diabetes gestasional. Hampir 90% dari penderita diabetes mengalami diabetes tipe II (Pandit *et al.*, 2012). Diabetes merupakan penyakit kronik yang memerlukan pengobatan seumur hidup serta edukasi manajemen pasien meliputi perubahan gaya hidup yakni diet, dan olahraga. Hal ini dilakukan untuk mengontrol kadar glukosa dalam darah dan mencegah terjadinya komplikasi (Shimpi *et al.*, 2009).

Terapi yang dapat dilakukan oleh pasien diabetes antara lain yaitu penggunaan obat oral antidiabetes. Terdapat beberapa golongan obat oral antidiabetes antara lain golongan sulfonilurea, biguanida, thiazolidinedion,  $\alpha$ -glukosidase inhibitor, dan meglitinid. Obat oral antidiabetes dapat digunakan tunggal ataupun kombinasi. Terapi kombinasi pada pasien diabetes sering dilakukan apabila terdapat kegagalan monoterapi (Shimpi *et al.*, 2009).

Ada berbagai macam terapi kombinasi, salah satunya adalah terapi kombinasi glimepirida dan metformin. Glimepirida merupakan obat antidiabetes golongan sulfonilurea generasi kedua yang bekerja meningkatkan sekresi insulin sedangkan metformin merupakan obat

antidiabetes golongan biguanida yang bekerja meningkatkan sensitivitas insulin pada liver dan jaringan perifer. Kombinasi ini telah dilaporkan menghasilkan kontrol gula darah yang memuaskan untuk beberapa tahun (Katzung, 2009).

Pada obat kombinasi harus dapat dipastikan bahwa dua unsur atau lebih obat yang digabungkan masing-masing komponen harus tetap aman dan efektif. (Ansel, 2005). Untuk menjamin efikasi, keamanan dan mutu produk obat sekarang ini BPOM telah mengeluarkan peraturan mengenai obat wajib uji ekivalensi yang tertera pada peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.23.12.11.10217 (BPOM, 2011).

Pada dasarnya obat yang beredar di pasaran terbagi dua yakni obat inovator (komparator) dan obat uji. Pada peraturan BPOM tersebut dinyatakan bahwa uji ekuivalensi adalah uji *in vivo* dan atau *in vitro* untuk menentukan ekivalensi antara obat uji (*obat copy*) dan obat komparator. Uji *in vitro* atau yang disebut uji disolusi terbanding merupakan uji disolusi komparatif yang dilakukan untuk menunjukkan similaritas profil disolusi antara obat uji dengan obat komparator (BPOM, 2011).

Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui secara *in vitro* pelepasan obat oral untuk mengetahui karakteristik produk jadi. Uji disolusi harus dapat memberikan informasi yaitu dapat mendeteksi perubahan sifat fisikokimia dari produk obat dilihat dari perubahan jumlah obat yang terlepas, dapat membedakan obat yang diproduksi dengan metode yang berbeda, saat hubungan *in vivo* dan *in vitro* sudah ditetapkan, maka uji disolusi seharusnya merefleksikan pelepasan dan absorpsi sebagaimana terjadi dalam tubuh manusia (USP, 2014). Pada uji disolusi dibutuhkan metode analisis yang valid. Persyaratan validasi metode analisis uji disolusi tercantum pada USP XXXVII *chapter* 1092.

Terkait uji disolusi produk kombinasi glimepirida dan metformin, belum ada metode analisis uji disolusi obat kombinasi tersebut secara simultan yang diatur dalam Farmakope Indonesia, *United States Pharmacopeia* (USP) maupun farmakope lainnya. Pada salah satu jurnal yang ditulis oleh Rehan Ahmed, terdapat metode analisis untuk uji disolusi kombinasi obat tersebut secara simultan namun media yang digunakan tidak sesuai ketentuan pada USP. Penelitian tersebut menggunakan media 0,2% SLS, sedangkan pada USP media yang digunakan yaitu *buffer* pH 6,8 untuk metformin dan 7,8 untuk glimepirida.

Dalam melakukan uji disolusi ada beberapa hal yang harus diperhatikan meliputi pengembangan metode disolusi, analisis, automasi, validasi dan kriteria penerimaan. Untuk analisis dan validasi biasanya digunakan spektrofotometer UV/ Vis atau KCKT. Metode spektrofotometri dipilih karena waktu analisis yang diperlukan singkat, sederhana dan jumlah pelarut yang digunakan sedikit, sedangkan metode KCKT digunakan ketika ada gangguan signifikan dari excipien atau terdiri dari beberapa bahan aktif serta untuk meningkatkan sensitifitas pada analisis (USP, 2014).

Dalam melakukan metode analisis perlu diperhatikan sifat fisikokimia dari bahan yang akan dianalisis. Metformin merupakan bahan yang bersifat sangat polar dengan nilai log P -0,5 sedangkan glimepirida merupakan bahan yang bersifat kurang polar dengan nilai log P 3,5. Perbedaan sifat fisikokimia tersebut menjadi masalah analisis dalam pemisahan kedua zat menggunakan KCKT (Mohamed *et al.*, 2015).

Untuk metode analisis metformin dan glimepirida telah dilakukan penelitian yang dimuat di beberapa jurnal, antara lain : Penelitian yang dilakukan oleh Deepti Jain, dkk, 2008, mengenai pengembangan dan

validasi metode penetapan kadar metformin, pioglitazon dan glimepirida dalam sediaan tablet secara simultan menggunakan KCKT didapat waktu retensi metformin 2,66 menit , pioglitazon 7,12 menit dan glimepirida 10,17 menit. Penelitian lain yang dilakukan oleh Pawar Shraddha, dkk, 2008, mengenai penetapan kadar glimepirida sediaan lepas cepat dan metformin sediaan lepas lambat secara simultan menggunakan KCKT didapatkan waktu retensi untuk glimepirida 5,1 menit sedangkan metformin 11,3 menit.

Dari jurnal tersebut, metode yang digunakan adalah KCKT dengan kolom fase terbalik. Metode KCKT banyak digunakan karena memiliki beberapa kelebihan yaitu selektifitas yang baik, kemampuan resolusi yang baik, kecepatan analisis dan kepekaan yang tinggi, mudah dalam pengoperasian, dan tidak menimbulkan kerusakan bahan yang dianalisis (Ardianingsih, 2009). Untuk detektor yang digunakan pada kedua penelitian di atas adalah detektor UV, sedangkan tipe elusi yang digunakan adalah elusi isokratik dengan kecepatan alir 1,0 ml/menit. Elusi isokratik merupakan kondisi dimana komposisi fase gerak diatur konstan, sedangkan elusi gradien adalah kondisi dimana komposisi fase gerak diatur berubah-ubah. Elusi isokratik lebih banyak dipilih karena beberapa kekurangan pada elusi gradien yaitu memerlukan instrumentasi yang lebih kompleks, diperlukan analisis yang memiliki kemampuan tinggi dalam pengembangan metode dan transfer metodenya lebih sulit (Snyder *et al.*, 1997).

Dari penelitian yang di atas keduanya menggunakan instrumen KCKT. Selain KCKT terdapat instrument *Liquid Chromatography* lain yang menghasilkan performa yang lebih baik dari KCKT. Instrumen itu antara lain RRLC (*Rapid Resolution Liquid Chromatography*), UPLC (*Ultra Performance Liquid Chromatography*), UFLC (*Ultra Fast Liquid Chromatography*), dan Nano *Liquid Chromatography* yang memiliki kelebihan tersendiri.

UFLC merupakan salah satu instrumen yang memiliki kelebihan dapat melakukan analisis lebih cepat sepuluh kali dan pemisahan tiga kali lebih baik dari instrumen *Liquid Chromatography* lainnya. Hal ini karena UFLC menggunakan kolom yang lebih pendek sehingga waktu analisis yang digunakan semakin cepat, serta diimbangi dengan ukuran partikel kolom yang lebih kecil membuat efisiensi pemisahan tetap baik. Waktu analisis yang cepat dapat menghemat waktu dan biaya untuk analisis terutama untuk analisis pada uji disolusi yang jumlah sampelnya cukup banyak (Yandamuri *et al.*, 2013).

Oleh karena itu, perlu adanya optimasi dan validasi metode analisis pada uji disolusi tablet glimepirida dan metformin menggunakan UFLC. Optimasi dilakukan dengan cara mengubah komposisi fase gerak, kecepatan alir, dan kolom. Kondisi optimal UFLC tercapai apabila didapatkan hasil waktu analisis yang relatif cepat, puncak tidak berada pada *void time*, tidak ada puncak lain pada waktu retensi glimepirida dan metformin, serta puncak glimepirida dan metformin terpisah dengan baik. Kemudian dengan kondisi optimal tersebut dapat dilakukan validasi metode analisis pada uji disolusi tablet glimepirida dan metformin.

### 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah Kondisi *Ultra Fast Liquid Chromatography* (UFLC) yang optimal yang dapat digunakan untuk uji disolusi tablet glimepirida dan metformin?
2. Apakah metode UFLC yang digunakan untuk uji disolusi tablet glimepirida dan metformin dapat memenuhi persyaratan validasi yaitu spesifisitas, linieritas dan rentang, akurasi, presisi serta pengaruh filtrasi?

### 1.3 Tujuan Penelitian

1. Melakukan optimasi kondisi UFLC sehingga didapat kondisi optimal pada metode analisis uji disolusi tablet glimepirida dan metformin.
2. Melakukan validasi metode analisis pada uji disolusi tablet glimepirida dan metformin menggunakan UFLC.

### 1.4 Manfaat penelitian

Dari hasil penelitian diharapkan diperoleh metode analisis yang memenuhi persyaratan validasi untuk uji disolusi tablet glimepirida dan metformin menggunakan UFLC, sehingga dapat dijadikan alternatif untuk penetapan kadar disolusi sediaan farmasi.